

**Die Adrenozeptoren in der Muscularis
der Arteria uterina des Rindes**

Ursula Schmidt

1976

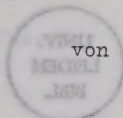
Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. L e i d l

Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. M.W. Rüsse

Die Adrenozeptoren in der Muscularis
der Arteria uterina des Rindes

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München



Ursula S c h m i d t

aus

Bopfingen/Wttbg.

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. M. Rüsse
Korreferent: Prof. Dr. P. Walter

Tag der Promotion: 30. Juli 1976



INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1.	Einleitung	1
2.	Literatur	2
2.1.	Morphologie	2
2.2.	Innervation	4
2.3.	Adrenalin und Noradrenalin	13
2.4	Oxytocin	20
3.	Material und Methodik	22
4.	Eigene Untersuchungen	27
4.1.	Adrenalin	27
4.2.	Noradrenalin	29
4.3.	Isoproterenol	30
4.4.	Isoxsuprinlactat	30
4.5.	Oxytocin	30
5.	Diskussion	37
6.	Zusammenfassung	41
	Summary	
7.	Literaturverzeichnis	43
	Lebenslauf	

1. EINLEITUNG

Untersuchungen der Innervationsverhältnisse am weiblichen Genitale wurden erstmals von FRANKENHÄUSER (1867) gemacht. Er postulierte, daß der gesamte Organkomplex vom autonomen Nervensystem innerviert wird.

Neuere Arbeiten zeigten dann, daß die sympathische Innervation des Uterus von der anderer Organsysteme abweicht. Während die Myometriumzellen von sogenannten kurzen, postganglionären Neuronen versorgt werden (SJÖBERG, 1967), liegen die Synapsen der die Uterusgefäße innervierenden Nerven in weiter zentral gelegenen Plexus oder im Grenzstrang. Ob diesen Unterschieden in der sympathischen Innervation der glatten Muskelzellen des Uterus und denen der Arteria uterina eine Bedeutung im Fortpflanzungsgeschehen zukommt, wurde bisher nicht untersucht.

Von allgemeinem Interesse erschien daher die Frage, ob der Gefäßmuskel der Arteria uterina des Rindes in verschiedenen Zyklusstadien und während der Gravidität unterschiedliche Reaktionen auf die adrenergen Neurotransmitter Noradrenalin/Adrenalin und auf das im Myometrium kontraktionsauslösende Hormon Oxytocin zeigt. Damit soll geklärt werden, inwieweit bestimmte Pharmaka, die aus gynäkologischen und geburtshilflichen Indikationen zur Motilitätsbeeinflussung des Myometriums in der Praxis angewandt werden, eventuelle Wirkungen auch an der Durchblutung des Organes entfalten.

2. LITERATUR

2.1. MORPHOLOGIE

Beim Rind verlassen die Arteria und Vena uterina in Höhe des Promunturiums ihre Stammgefäße und verlaufen parallel zueinander bogenförmig zwischen den Serosablättern der Plica lata zum Uterus. Vor der ersten Gravidität sind beide Gefäße annähernd gleich stark, etwa strohhalmdick und relativ dünnwandig. Entsprechend der Anzahl der Graviditäten wird der Durchmesser und die Wanddicke der Arteria uterina im Laufe des Lebens stärker. Die Vena uterina hingegen verändert ihr Kaliber nur unwesentlich (VOLLMERHAUS, 1964).

Die leicht verschieblichen Gefäße sind im ingravidem Zustand als großbogige, s-förmig geschlängelte Stränge in der Plica lata eben fühlbar. Im fünften Monat der Trächtigkeit sind sie prall gefüllt, vier- bis fünfmal so stark und nach kaudal hin ausgebogen. Am Ende der Gravidität sind die Gefäße fingerdick und ziehen von ihrem Ursprung aus kaudal bis in die Gegend der Portio vaginalis und verlaufen von hier in einem ventro-cranialen Bogen bis zur kleinen Kurvatur der Gebärmutter.

Im histologischen Aufbau unterscheidet sich die Arteria uterina nicht von anderen Arterien gleichen Kalibers. Von innen nach außen werden die Tunica interna oder Intima, die Lamina elastica interna, die Tunica media oder Muscularis, die Lamina elastica externa und die Tunica externa oder Adventitia unterschieden.

Die Intima besteht aus dem Endothel und einer Schicht von längsgerichteten kollagenen und elastischen Fasern. Die Endothelschicht besitzt keine Poren, sondern nur cytoplasmatische Protuberanzen, die sowohl zum Gefäßlumen hin, als auch durch Fenestrae der Lamina elastica interna bis in die Muscularis reichen. Die Muscularis besteht aus einer Schicht zirkulär verlaufender glatter Muskelfasern, die von feinen Lamellen längs- und vielfach auch radiär gerichteter elastischer Fasern durchzogen wird. Die Lamina elastica externa, die aus längsgestellten elastischen Fasern aufgebaut ist, trennt die Muscularis von der Adventitia.

Die Adventitia ist aus längsgerichteten, kollagenen und elastischen Fasern gebildet und geht ohne scharfe Grenze in das umgebende Bindegewebe über, mit dem sie durch radiär verlaufende, ins Bindegewebe ausstrahlende Fasern verbunden ist (GRAU und WALTER, 1967; REALE und RUSKA, 1965).

Die Wand der Arterie wird durch Alter und Gravidität umstrukturiert. Der Alterungsprozeß setzt bereits in den ersten Lebensjahren ein. Er äußert sich in einer diffusen Intimaverdickung; die glatten Muskelzellen schwinden und werden überwiegend durch kollagene, aber auch elastische Fasern ersetzt. Durch diesen Umbau kommt es zu einem irreversiblen Verlust der Längenelastizität der Arterie. Dies zeigt sich mit fortschreitendem Alter im Puerperium durch eine Schlingelung des Gefäßes im Gewebe (MEYER, 1958).

Untersuchungen der Uterusarterien von Meerschweinchen ergaben den Schwund von muskulärem und die Zu-

nahme von kollagenem und elastischem Gewebe. Danach wird bei jeder Gravidität vermehrt kollagenes und elastisches Gewebe eingebaut, um dem vermehrten Versorgungsbedürfnis des Uterus nachzukommen. Post partum tritt eine gewisse Regression ein, aber eine restitutio ad integrum wird nicht wieder erreicht (ALBERT und BHUSSRY, 1967).

2.2. INNERVATION

Die Arteria uterina wird vom autonomen Nervensystem innerviert. Die sympathischen Nerven stammen von Ganglien im Lumbalmark. Die präganglionären Neurone laufen durch den Grenzstrang zum Plexus mesentericus cranialis. Die Synapsen der die Gefäße innervierenden Nerven liegen im Grenzstrang oder im Plexus mesentericus cranialis. Die postganglionären Neurone folgen als Nervi hypogastrici über den Plexus pelvinus (FRANKENHÄUSER, 1867) den an den Uterus ziehenden Arterien (SJÖBERG, 1967; RÜSSE und MARSHALL, 1970).

Die parasympathischen Fasern entstammen dem Nucleus intermedio-medialis, dem parasympathischen Kerngebiet. Er ist beim Rind in allen Rückenmarksegmenten anzutreffen. Die für die Versorgung der Uterusarterien wichtigen präganglionären Fasern stammen aus dem I.-V. Sakralsegment und treten im Bereich des 2.-4. Sakralwirbels aus. Sie ziehen als Nervi pelvini über den Plexus pelvinus, die Arteria uterina begleitend, an die Geschlechtsorgane. Die Synapsen liegen in den subserösen und intramuralen Ganglien des Plexus pelvinus im Bereich der breiten Mutter-

bänder des Uterus. Von diesen Ganglien aus versorgen die postganglionären parasymphatischen Nervenfasern die glatten Muskelzellen der Gefäße, nicht aber die Myometriummzellen (GOLLER, 1963; REYNOLDS, 1965; SJÖBERG, 1967).

Die Impulsübertragung von den postganglionären autonomen Nerven auf die Erfolgszellen geschieht über die Freisetzung von Neurotransmittern. Die postganglionären sympathischen Neurone an der Arteria uterina setzen Noradrenalin frei, die postganglionären parasymphatischen hingegen Acetylcholin.

Mittels einer von FALCK und Mitarbeitern (1962) entwickelten Fluoreszenzmethode wurde es möglich, einen Einblick in die Verteilung und Dichte der Innervation der Blutgefäße zu erlangen. In der Gefäßwand stellt sich die Endverzweigung als zweidimensionales Netzwerk variköser Nervenendigungen dar, die fast nur außerhalb der Media liegen. Normalerweise vereinigen sich mehrere feine Nervenenden zu je einer Faser des Netzes, welches die gesamte Länge des Gefäßes umgibt (FALCK, 1962; NORBERG und HAMBERGER, 1964; FUXE und SEDVALL, 1965; EHINGER, FALCK und SPORRONG, 1966).

So sind die Arterien der Nasenmucosa bei vielen Säugerspezies sehr dicht innerviert (DAHLSTRÖM und FUXE, 1965); ebenso die A.auricularis des Kaninchens (WATERSON und SMALE, 1967), während die Arterien der Leptomeninx des Kaninchens nur sehr sparsam innerviert sind (FALCK, MEHEDLISHVILI und OWMAN, 1965). Im allgemeinen besteht in der Inner-

vationsdichte zwischen kleinen und größeren Arterien wenig Unterschied. Die Anzahl adrenerger Nervenfasern nimmt parallel zum Gefäßdurchmesser ab. Bei den kleinsten Arterien verbleiben schließlich nur ein bis zwei Nervenfasern. Ausnahmsweise können bei den großen elastischen Arterien Nervenfasern in die äußere Hälfte oder Drittel der Media eindringen. Sie können mit den Vasa vasorum verlaufen (FUXE und SEDVALL, 1965; EHINGER et al., 1966; NORBERG, 1967).

Eine Ausnahme bilden die Intracerebral-Arterien von Ratten (SAMARASHINGE, 1965); die Retina-Arterien (HOGAN und FEENEY, 1963 a und b) und die kleinen extracerebralen Arterien ($\varnothing$ 10 - 20 μ) im Subarachnoidalraum (SAMARASHINGE, 1965), bei denen in oder auf der Wand keine Nervenfasern nachgewiesen werden konnten. So muß ihre Konstriktion außerhalb direkter Nervenkontrolle stehen und durch zirkulierende und lokale vasoaktive Substanzen bewirkt werden (ROSENBLUM, 1965).

Da bei den meisten Arterien die Nervenenden außerhalb der Media liegen, befindet sich nur die äußerste Schicht der Muskelzellen einigermaßen in ihrer Nähe. Die Nervenenden sind, wenn auch unvollständig, von der Schwann'schen Scheide umgeben, und diese ist nur selten dünner als 1 000 Å. Im Vergleich dazu liegen in den anderen autonom innervierten Geweben, mit nur 70 - 200 Å Distanz, Nervenende und Muskelzelle sehr dicht beieinander (DEVINE, 1966).

Diese spezielle Art der Innervation zeigt, daß am Blutgefäß die Diffusion für das Angreifen der Trans-

mitter eine weitaus wichtigere Rolle spielt als an anderen glatten Muskelzellen. Die große Distanz der Diffusionsstrecke läßt zweifeln, ob bei größeren Arterien der Transmitter die innersten, lumengerichteten Muskelzellen überhaupt in einer Konzentration erreicht, die für eine Aktivierung nötig ist (FUXE und SEDVALL, 1964; THAEMERT, 1963; FOLKOW, 1964 a und b; SIMPSON und DEVINE, 1966; DEVINE, 1966).

Daraus resultieren Überlegungen, daß die Muskelzellen der Gefäßwand vielleicht verschieden organisiert sind, nämlich in eine innere Schicht, die sich ohne direkten Reiz der exzitatorischen Nerven spontan aktiviert und in eine äußere Schicht vom "Multi-unit"-Typ, die von den adrenergen Nerven beherrscht wird. So soll die innere Schicht für den basalen Gefäßtonus verantwortlich sein. Die äußere Muskelschicht liefert die Grundlagen für die zentrale nervöse Kontrolle des Gefäßbettes (BOZLER, 1948; FOLKOW, 1964 a und b).

Die Transmitterkonzentration, die in die Nähe der Muskelzelle kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab; die Diffusionsstrecke, der Konzentrationsgradient, der Diffusionskoeffizient und das Gebiet, durch welches der Transmitter hindurch muß, beeinflussen sie. Die freigesetzte Gesamtmenge an Transmitter hängt ab von der Innervationsdichte, der Frequenz der Nervenstimulation und der Menge an Transmittersubstanz, die bei jedem Nervenimpuls am Nervenende freigesetzt wird. Auch mag nicht die gesamte freigesetzte Menge für die Diffusion zur Verfügung stehen, da einiges der Transmittersubstanz

von den Nervenenden absorbiert und einiges zerstört wird, ehe es die Zelle erreichen kann (BROWN, 1965; KOPIN, 1964; IVERSEN, 1967). Die Absorption des freigesetzten Transmitters in die sympathischen Nervenenden scheint der Hauptweg zu seiner Entfernung zu sein; Inaktivierung durch Catechol-o-methyl-Transferase und Monoamino-oxidase spielen anscheinend nur die kleinere Rolle (KOPIN, 1964; IVERSEN, 1967; FERRY, 1967).

Ob die von einem Nervenimpuls freigesetzte Transmittermenge ausreicht, Muskelzellen zu erreichen und zu erregen, die vom Nerv weiter entfernt sind als die äußersten Muskellagen, muß zum Teil von der Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Noradrenalin abhängen. Exzitatorische Einflüsse, die in vivo vorhanden sind, können die Empfindlichkeit der Muskelzellen gegenüber Noradrenalin so steigern, daß die Konzentration, die die innersten Schichten erreicht, noch zu einer Erregung ausreicht, obwohl die Menge stark verkleinert ist.

Die vasoaktiven Substanzen stammen nicht nur von den Nervenenden, sondern auch aus dem Blut. Sie dringen von der intraluminalen Oberfläche des Gefäßes zu den Muskelzellen vor. Die Inaktivierung durch Aufnahme in die Nervenzellen scheint hier von geringer Bedeutung zu sein. Es wurde die Theorie aufgestellt (DE LA LANDE et al., 1967), daß Noradrenalin, während seiner Diffusion durch die Media am glatten Muskel wirkt, also bevor es von den Nervenenden aufgenommen werden kann, die außerhalb der Media liegen. Adrenalin wird von den Nervenenden weniger schnell aufgenommen und ist empfindlicher für eine Inaktivierung durch Catechol-

o-methyl-Transferase als Noradrenalin (IVERSEN, 1967). Catechol-o-methyl-transferase-Hemmer verlängern den blutdruckerhöhenden Effekt von intravenös appliziertem Adrenalin, aber nicht den von Noradrenalin (WYLIE, ARCHER und ARNOLD, 1960; MURNAGHAN und MAZURKIEWITZ, 1963).

Variationen in der Gefäßdichte bei verschiedenen Gefäßbetten können zu Unterschieden in der Empfindlichkeit und Aktionsdauer von Noradrenalin am Gefäßbett verschiedener Gefäße führen. So soll die Beseitigungsrate von zirkulierendem Noradrenalin in direkter Relation zum Innervationsreichtum des Gewebes stehen (IVERSEN, 1967).

Die Zugänglichkeit zu den adrenergen Rezeptoren mag auch durch die Darreichungsform von Noradrenalin beeinflusst werden. So stimuliert das von chromaffinen Zellen ins Blut ausgeschüttete Noradrenalin alpha- und beta-Adrenozeptoren im Splanchnikus-Gebiet und im Gefäßbett der Hinterlauf-Skelettmuskulatur des Hundes, während sonst Noradrenalin, das von den Nervenenden sezerniert wird und als Transmitter-Noradrenalin bezeichnet wird, nur wenig beta-stimulierenden Effekt besitzt (GLICK et al., 1967). Vorbehandlung der Tiere mit dem alpha-Adrenozeptoren-blocker Phenoxybenzamin verwandelt die Vasokonstriktion von intraarteriell appliziertem Noradrenalin in eine Vasodilatation. Ähnliches wird von der Reaktion der Unterarmgefäße des Menschen berichtet. Auch hier stimuliert das von chromaffinen Zellen ins Blut ausgeschüttete Noradrenalin die alpha- und beta-Adrenozeptoren, während durch die Stimulation von

vasokonstriktorischen Nerven freigesetztes Transmitter-Noradrenalin nur alpha-Adrenozeptoren aktivierte (BRICK, HUTCHINSON und RODDIE, 1967 a und b).

Die Muskelzellen werden einmal direkt von den vasoaktiven Substanzen aus der Blutbahn erregt. Zum anderen ist eine Erregung auf nervöser Basis gegeben, die aufgrund der dabei auftretenden Potentialänderungen als elektrische Stimulation bezeichnet wird und sich von Zelle zu Zelle ausbreitet. Dabei wird ein geringer Prozentsatz der Zellen direkt vom Transmitter erregt. Von diesen Zellen aus wirkt die Stimulation auf elektrischer Basis auf die anderen Zellen. Diese Zellen sollen durch Bezirke mit niedrigem elektrischen Widerstand verknüpft sein. Das bedeutet, daß die Muskelzellen mit ihren Plasmamembranen so dicht aneinanderliegen, daß sie wie miteinander verschmolzen wirken, den sogenannten "Nexus" (DEWEY und BARR, 1962). Berichte von solchen "Verschmelzungen" sind allerdings selten (VERITY und BEVAN, 1966; CLIFF, 1967). Sehr dichtes Aneinanderliegen von Zellmembranen wurde deutlich öfter beobachtet (RHODIN, 1962, 1967; FAWCETT, 1959; BUCK, 1963; ZELANDER et al., 1962; PEASE und PAULE, 1960; BIERING und KOBAYASI, 1963; CLIFF, 1967). Dabei muß beachtet werden, daß die Fixationsmethoden sehr schwierig sind und die "Nexus" wohl viel häufiger auftreten, als die vorliegenden Beobachtungen anzeigen.

Die Kontraktion einer Blutgefäßwand kann eng lokalisiert sein oder sich auf eine beträchtliche Länge erstrecken. Vielfach wurden unter dem Mikroskop spontane Kontraktionen und Relaxationen beobachtet - ein Phänomen das "VASOMOTION" genannt wird (FURCHGOTT, 1955; WIEDEMAN, 1963).

Lokalisierte Kontraktionen größerer Blutgefäße wurden verschiedentlich gezeigt. Ausgüsse der kleinen Aa.pulmonales der Ratte mit Vinyl-Acetat waren verzerrt und verdreht (PATEL und BURTON, 1957). Die knorrige Erscheinung der Arterien, so glaubt man, stammt von der Kontraktion unabhängiger Einheiten von Muskelzellen, da die Infusion von Noradrenalin den Verdrehungsgrad ansteigen ließ. ALVAREZ-MORUJO (1966) beobachtete bei den Ausgüssen verschiedener Arterien merkbliche Unterschiede. Die Form kann sich schneckenförmig darstellen, bedingt durch den Wechsel von Kontraktion und Dilatation, oder komplexe Muster von Konstriktion und Dilatation bilden.

Da bei den meisten Arterien derartige fortgeleitete Spontan-Kontraktionen nicht auftraten, reihte BOZLER (1948) die Gefäßmuskulatur unter dem Typ "MULTI-UNIT" ein. Obwohl die Arterien normalerweise alle Charakteristica des "MULTI-UNIT"-Typs besitzen, gibt es viele Berichte von isolierten Arterien und Venen, die die Eigenheiten von einzelnen "Unit"-Muskeln zeigen (FURCHGOTT, 1955; SELLER et al., 1967). Auch große Arterien, wie die A.carotis und mesenterialis des Rindes können eine fortgeleitete spontane Aktivität entwickeln (PETERSON, 1936; BÜRGI, 1944; MONNIER, 1944 a und b). Ein anderes Charakteristicum des einzelnen "UNIT"-Muskels, nämlich die aktive Kontraktion nach Dehnung, wurde bei manchen Mesenterialarterien des Rindes beobachtet. BÜRGI (1944) registrierte bei 101 Dehnungsversuchen 23 aktive Kontraktionen. Die Carotis des Hundes (BAYLISS, 1902) und des Pferdes (WACHHOLDER, 1921), die menschliche Umbilicalarterie und die Mesenterial- und Cerebral-

arterien des Hundes (SPARKS, 1964) können sich nach plötzlicher Dehnung ebenfalls kontrahieren.

Die vorhandenen Untersuchungsergebnisse zeigen, daß zur Einleitung und Verbreitung von Kontraktionen nervöse Mechanismen entlang der Blutgefäße nicht unbedingt wichtig sind. Einer der Hauptfaktoren, welcher zur Entwicklung von spontanen, fortgeleiteten Kontraktionen der bovinen Mesenterialarterien führt, ist die Aufbewahrung in kalter Ringer-Lösung für mehrere Tage, ein Vorgang um die Aktivität der Nervenfasern zu eliminieren (VAUGHAN WILLIAMS, 1954).

Fortgeleitete Kontraktionen von isolierten bovinen Mesenterialarterien konnten 2 bis ca. 7 Tage nach der Entnahme aus dem Tier beobachtet werden. Sie wurden durch die Lagerung bei 4°C nicht beweisbar angegriffen (MONNIER, 1943). Diese Art der Lagerung, das Einbringen des Präparates vor Versuchsbeginn in physiologische Kochsalzlösung von 37°C für mehrere Stunden und die Dehnung, sind Punkte, die die Entwicklung von spontaner Aktivität begünstigen (DUCRET, 1931; PETERSEN, 1936; MONNIER, 1943, 1944 a; BÜRGI, 1944). Von diesen Punkten ist die Dehnung in vivo wirksam und vielleicht von besonderer Wichtigkeit. BRUN (1947) stellte fest, daß bei Mesenterialarterien von Ratten in situ, lokal appliziertes Adrenalin keine rhythmischen Gefäßkontraktionen auslösen konnte, wenn der Blutdruck auf 40 mm Hg abgefallen war, oder wenn auf die Arterie proximal des Beobachtungspunktes eine Kompression ausgeübt wurde. Dafür entwickelte sich eine unrhythmische Kontraktion. Die Gegenwart eines Lokalanästheticums hatte keine Auswirkung auf die rhythmischen Kontraktionen, die bei

höherem Blutdruck oder bei Intensivierung durch Adrenalin vorhanden waren. Wenn man isolierte Arterien vasokonstriktorisches Substanzen wie Adrenalin aussetzt, können spontane Kontraktionen auftreten oder es kann sich, wenn schon zuvor welche vorhanden waren, ihre Frequenz erhöhen. Man muß die Mesenterialarterien jedoch mehrere Tage aufbewahren, ehe solche Kontraktionen auftreten (DUCRET, 1931; BÜRGI, 1944, 1945; JOHANNSON und BOHR, 1966).

2.3. ADRENALIN und NORADRENALIN

Die Impulsübertragung von autonomen Nerven auf die Zellen im Erfolgsorgan geschieht auf chemischem Wege. VON EULER (1946) wies als erster nach, daß die meisten postganglionären sympathischen Nerven als Transmittersubstanz Noradrenalin enthalten. Die Synthese dieses Catecholamins erfolgt über drei enzymatische Schritte. Im Kreislauf zirkulierendes L-Tyrosin wird von den adrenergen Neuronen aufgenommen und durch die Tyrosin-Hydroxylase zu DOPA (Dihydroxyphenylalanin) hydroxyliert. Dies ist der mengenbegrenzende Schritt. DOPA wird weiter zu Dopamin decarboxyliert, das eine starke Affinität zu den granulären Vesikeln der postganglionären sympathischen Nerven besitzt. In der Vesikelwand ist die Dopamin-beta-hydroxylase lokalisiert, die das Dopamin zu Noradrenalin umwandelt. Adrenalin und Noradrenalin unterscheiden sich chemisch nur durch eine Methylgruppe am Stickstoffatom (BLASCHKO, 1939; LEVITT et al., 1965).

Das in den granulären Vesikeln (ca. 5×10^{-5} mm) gespeicherte Noradrenalin strömt bei jedem Nervenimpuls durch Verschmelzung der Vesikelmembran mit der Zellmembran in den extrazellulären Synapsenspalt und kann dann mit den Adrenozeptoren an den entsprechenden Zellen des Erfolgsorgans reagieren (SJÖBERG, 1967).

Adrenalin wird im Nebennierenmark und in den chromaffinen Zellen synthetisiert und erreicht seinen Wirkungsort über den Blutkreislauf (BLOTEVOGEL, 1927). Chromaffine Zellen sind im parauterinen Nervengewebe und im Plexus pelvinus vorhanden (MAXIMOW und BLOOM, 1957).

DALE postulierte im Jahre 1906 die Theorie, daß in einem Organ zwei funktionell verschiedene, gegensinnige Rezeptorarten vorhanden sind. AHLQUIST (1948, 1966) charakterisierte sie dann genauer. Er ordnete dem alpha-Adrenozeptor die meisten erregenden Sympathicuswirkungen zu: Gefäßkontraktion, Uteruskontraktion (bei Kaninchen, Hund, Mensch), Kontraktion der Nickhaut, des Ureters und des M.dilatator pupillae, dazu als hemmende adrenerge Funktion die Verminderung der Darmmotorik. Der beta-Adrenozeptor beinhaltet die meisten hemmenden Funktionen: Gefäßerweiterung, Erschlaffung der Uterusmuskulatur (Ratte, Hund, Mensch) und der Bronchialmuskulatur.

Die Affinität von Adrenalin und Noradrenalin zu den beiden Adrenozeptorentypen ist unterschiedlich. So reagiert Adrenalin mit alpha- und mit beta-

Adrenozeptoren, während Noradrenalin eine größere Affinität zu den alpha- und fast keine zu den beta-Adrenozeptoren hat. Isopropylnoradrenalin (Isoproterenol) reagiert nur mit den beta-Adrenozeptoren und Phenylephrin nur mit den alpha-Adrenozeptoren.

AHLQUIST'S Hypothese fand ihre Bestätigung in den Untersuchungen von POWELL und SLATER (1958), die die Wirkungen von Dichloroisoproterenol untersuchten und es als beta-Adrenozeptorenblocker identifizieren konnten. Inzwischen wurden weitere spezifische beta-Adrenozeptorenblocker entwickelt, die mit den Catecholaminen eng verwandt sind. Propranolol wird, da es fast keine Nebenwirkungen hat, häufig bei in-vitro-Untersuchungen verwendet. Die meisten Adrenozeptorenblocker zeigen in höheren Dosierungen einen lokalanästhetischen Effekt, der die Auswertung der Untersuchungsergebnisse erschwert (LUCCHESI et al., 1967).

Vom Chemosmus her zeigen die beta-Adrenozeptorenblocker eine weitgehende Verwandtschaft mit dem Isoprenalin. Für die Wirkung ist die N-Alkyl-Gruppe und die OH-Gruppe in der Seitenkette entscheidend. Die Aminogruppe, die alpha-Kohlenstoffgruppe und die sterische Konfiguration an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom der Seitenkette des Isoprenalinmoleküls zeigen bei Stimulatoren und Blockern der adrenergen beta-Rezeptoren weitgehende Übereinstimmung. Diese Gruppierung bestimmt offenbar die Affinität von beta-Stimulator und beta-Blocker zum Rezeptor (ARIENS, 1967).

Die alpha-Adrenozeptorenblocker gehören zur Gruppe der Ergot-Alkaloide, zur Gruppe der Imidazol-Derivate

(PHENTOLAMIN) und zu den beta-Haloalkylamin-Derivaten (PHENOXYBENZAMIN). Phentolamin und die Ergot-Alkaloide reagieren direkt mit den alpha-Adrenozeptoren (FURCHGOTT, 1967).

Adrenalin gilt als der stärkste Vasokonstriktor, der derzeit bekannt ist, obwohl es eine Affinität zu alpha- wie zu beta-Adrenozeptoren besitzt. Es wirkt hauptsächlich auf die kleinen Arteriolen und präkapillären Sphinkter, aber auch auf große Arterien und Venen. Die glatte Muskulatur verschiedener Gefäße kann in ihrer Sensitivität beträchtlich variieren. Die vasodilatatorisch wirksamen beta-Adrenozeptoren reagieren empfindlicher auf Adrenalin, was bedeutet, daß sie schon bei niedrigen Adrenalin-Dosen stimuliert werden. Bei höheren Adrenalin-Dosen werden dann auch die konstriktorisch wirksamen alpha-Adrenozeptoren erregt und der Gefäßmuskel kontrahiert sich. Die bei höheren Adrenalin-Dosen auftretende diphasische Reaktion ist damit zu erklären, daß an den dominanten alpha-Adrenozeptoren die Adrenalinwirkung nicht so lange anhält, wie an den empfindlicheren beta-Adrenozeptoren. Daher kommt es bei in vivo-Gaben von Adrenalin zuerst zu einer Steigerung des peripheren Widerstandes und zu einem Anstieg des Blutdruckes und anschließend zu einer Hypotonie.

Durch selektive Blockade der alpha-Adrenozeptoren konnte die vasodilatatorische Wirkung von Adrenalin gezeigt werden. Zu den Gefäßbetten, bei denen eine klare Adrenalin-Umkehr nach Blockergaben beobachtet werden konnte, gehören das Splanchnicus-Gebiet, das Ohr des Kaninchens und oft auch die Pulmonal-Gefäße.

Zum anderen gibt es Gebiete, zum Beispiel die Skelettmuskelgefäße, bei denen die konstriktorische Wirkung von Adrenalin größtenteils oder ganz blockiert wird, es aber nicht zur Adrenalin-Umkehr kommt. Die Muskeln dieser Gefäße müssen deshalb - wenn überhaupt - nur sehr wenige beta-Adrenozeptoren besitzen (FURCHGOTT, 1955; INNES und NICKERSON, 1975).

Seit VON EULER im Jahre 1946 klärte, daß Noradrenalin der Haupttransmitter in postganglionären sympathischen Nerven ist, wurde viel über seine Wirkung am Gefäßmuskel gearbeitet. Bei Perfusionsversuchen löste Noradrenalin wie Adrenalin einen Anstieg des Fließwiderstandes, also eine Kontraktion des Gefäßes aus. Mit niedrigen, intra-arteriell applizierten Noradrenalingaben konnte jedoch keine Dilatation erreicht werden, die der nach Adrenalingaben vergleichbar wäre. Auch nach Gaben von alpha-Adrenozeptorenblockern konnte keine Dilatation festgestellt werden. Dies zeigt, daß Noradrenalin fast keine Affinität zu den beta-Adrenozeptoren besitzt (FURCHGOTT, 1955).

Untersuchungen von FOLKOW et al. (1949) an Coronargefäßen des Hundes erbrachten, daß hier Noradrenalin fast ebenso stark dilatatorisch wirkt wie Adrenalin. SMITH (1950) konnte mittels Perfusionsversuchen mit tubulären Segmenten von Coronararterien sogar eine doppelt so starke dilatatorische Wirkung feststellen.

Am Gefäßbett der Niere, in welchem der Widerstand durch beta-adrenerge Stimulation kaum beeinflusst

wird, ist die konstriktorische Wirkung von Adrenalin mehrfach stärker, als die von Noradrenalin (ROSENBLUM, 1965; AHLQUIST, 1948; AHLQUIST et al., 1954). An den Arterien der Gliedmaßenmuskulatur des Hundes wirkt jedoch Noradrenalin etwa doppelt so stark konstriktorisch wie Adrenalin (GRIFFIN et al., 1954; JOHNSON, GREEN und LANIER, 1953). Hier wird die wahre konstriktorische Kraft von Adrenalin durch die simultan ablaufenden vasodilatatorischen Reaktionen maskiert.

Versuche am Hund in vivo zeigten, daß Noradrenalin bei intra-arterieller Applikation die Gefäße im cutanen Bereich stärker kontrahiert als im Bereich der Skelettmuskulatur. Nach Blockade der alpha-Adrenozeptoren mit Phenoxybenzamin war die konstriktorische Reaktion deutlich reduziert, aber noch vorhanden (ABBOUT, 1968; ABBOUT und ECKSTEIN, 1968).

Allem Anschein nach variiert sowohl die Affinität von Adrenalin und Noradrenalin zu den Adrenozeptoren als auch die Intensität ihrer Wirkungen von Gefäß zu Gefäß und von Tierart zu Tierart erheblich.

AVAKIAN und GILLESPIE (1967) untersuchten mit der Fluoreszenzmethode inwieweit die einzelnen Gewebarten der Gefäßwand, die glatten Muskelzellen, Collagenfasern, elastisches Gewebe und die adrenergen Nervenenden Noradrenalin binden. Alle vier Gewebearten zeigten eine konzentrationsabhängige Bindung von Noradrenalin. Im glatten Muskel und in den adrenergen Nervenenden konnte die Entwicklung einer Fluoreszenz durch niedrigere Phenoxybenzamin-Gaben verhindert werden, als in den beiden übrigen. Propranolol hatte auf die Entwicklung einer Fluoreszenz keinen Einfluß.

GILLESPIE und MUIR (1970) stellten die Theorie auf, daß der glatte Muskel von Arterien durch einen besonderen Aufnahmemechanismus auch bei niedriger Innervationsdichte mehr Noradrenalin akkumulieren kann als alle anderen Arten von glatten Muskeln. Damit stimmen Untersuchungen überein, bei denen Adventitia und Media geteilt wurden. Mehr als 95 % des endogenen Noradrenalins befanden sich in der Adventitia, in der auch zahlreiche glatte Muskelzellen und einzelne Fibroblasten nachgewiesen werden konnten. In der Media befanden sich keine Nervenfasern (LEVIN, 1974).

GILLESPIE und RAE (1972) stellten mit Perfusionsversuchen fest, wie stark die maximale Kontraktion nach Nervenstimulation bzw. Noradrenalin-Gaben sein kann. Die periarteriellen Nerven wurden mit Platinringeletroden stimuliert, das Noradrenalin der Nährlösung zugesetzt. Die Reaktion schwankte von durchschnittlich 350 mm Hg an der A.saphena des Kaninchens bis fast 0 mm Hg an der A.carotis. Beim Meerschweinchen waren die Reaktionen generell schwächer. Die Intensität der Reaktion stand zur Gefäßwanddicke oder zur eventuellen Präsenz eines aktiven Aufnahmemechanismus für Noradrenalin in keiner Beziehung. Sie korrelierte aber mit der Dichte der adrenergen Innervation, dem Verhältnis Wanddicke/Lumendurchmesser, der Funktion der Arterie und dem Anteil an Bindegewebe in der Gefäßwand.

RYAN, CLARK und BRODY (1974) untersuchten am Hund, welche Faktoren den uterinen Blutfluß regulieren. An durchströmten Uterusgefäßen in situ wurde über-

prüft, ob die Uterusgefäßmuskeln vasokonstriktorsch und vasodilatatorisch innerviert sind. Stimulation der Uterusnerven und intraarterielle Noradrenalin-Gaben erbrachten eine Vasokonstriktion und gewöhnlich eine Kontraktion der Uterusmuskulatur. Adrenerge, vasokonstriktorische Fasern wurden morphologisch mit der Fluoreszenz-Methode und funktionell mit Phentolamin identifiziert. Nach Gaben der Ganglienblocker Guanethidin oder Reserpin zeigte die nachfolgende Stimulation eine Vasodilatation, die als cholinerg identifiziert werden konnte, da sie durch Acetylcholinesterase-Hemmer verstärkt und durch Atropin verhindert wurde. Fluoreszenzuntersuchungen am Uterus der Hündin in frühen und späten Trächtigkeitsstadien zeigten, daß die adrenerge Innervation im Myometrium völlig verschwand und an den Uterusgefäßen nur spärliche Fasern verblieben. Vasokonstriktorische Reaktionen nach Stimulation der Uterusnerven waren während der Trächtigkeit reduziert, aber es konnte eine steigende Empfindlichkeit gegen Noradrenalin beobachtet werden.

Die Autoren wiesen auch nach, daß die Veränderung im Widerstand der Uterusgefäße nicht durch Kontraktionen des Uterusmuskels, sondern durch eine Vasokonstriktion ausgelöst wird.

2.4. OXYTOCIN

Das Hormon Oxytocin wird im Nucleus paraventricularis produziert und zum Hypophysenhinterlappen transportiert. Nervöse Reize von den Geschlechtsorganen und der Milchdrüse führen zur Freigabe des Hormones in

die Blutbahn. Oxytocin greift direkt an der glatten Muskulatur des Uterus an. Außerdem wirkt es auf die myoepithelialen Zellen der Alveolen und Ductuli der Mamma. Über seine Wirkung am Gefäßmuskel gibt es nur spärliche Berichte.

Perfusionsversuche mit Plazentargefäßen des Menschen zeigten eine konstriktorische Wirkung des Oxytocins. Isolierte Uterusarterien kontrahierten sich nicht (SOMLYO und SOMLYO, 1970).

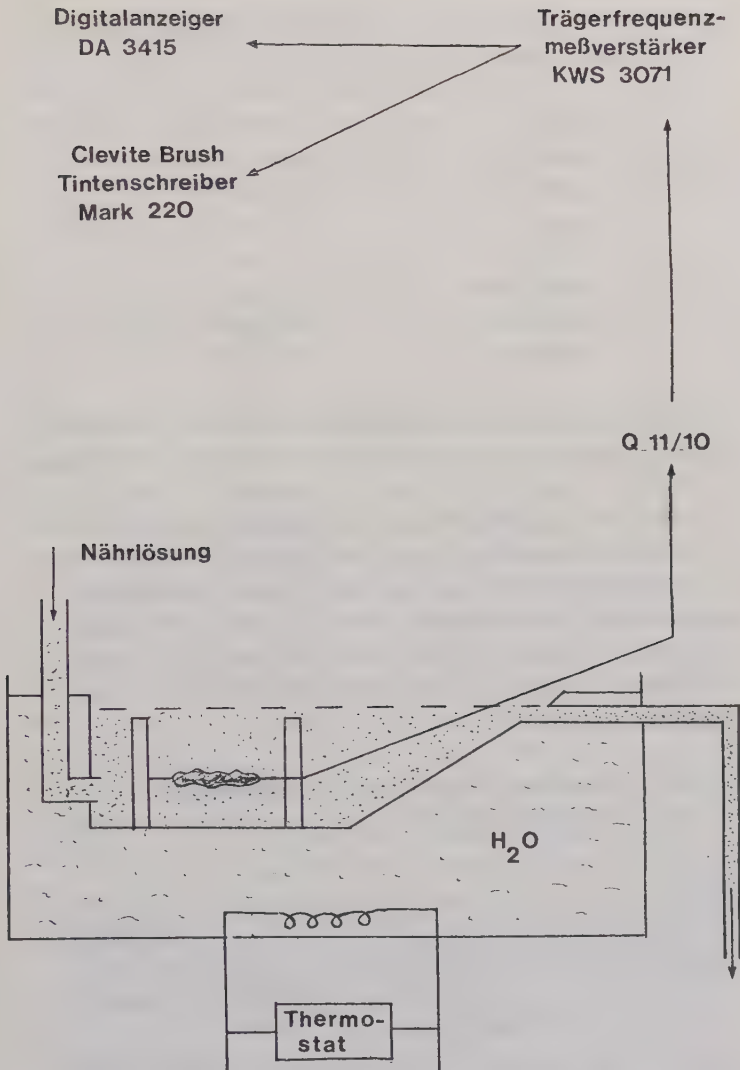
Um zu klären, ob im Fortpflanzungsgeschehen des Rindes Einflüsse, die zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems führen, die Motorik der Arteria uterina beeinflussen, wurden folgende in vitro Untersuchungen durchgeführt.

3. MATERIAL UND METHODIK

Das Untersuchungsmaterial wurde von Rindern der Rassen Deutsches Höhenfleckvieh und Schwarzbunt direkt nach der Schlachtung entnommen. Nach Öffnung der Bauchhöhle wurde nach dem Ovarbefund der Zykluszustand bestimmt und ipsilateral zum Ovar mit einem Funktionskörper ein möglichst langes Stück der A.uterina entnommen. Im Gefäß verbliebene Blutreste wurden manuell durch vorsichtiges Ausstreichen entfernt.

Das entnommene Untersuchungsmaterial wurde sofort in eine Nährlösung mit Zimmertemperatur verbracht. Bis zum Beginn der Untersuchung lagerten die Präparate im Kühlraum bei 4°C in der Nährlösung, die mit Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) durchperlt und alle zwölf Stunden erneuert wurde.

Aus den Gefäßen wurden Streifen der Muskelschicht in der Größe von 3 x 10 mm präpariert und für die Befestigung im Meßsystem mit zwei Fäden versehen. Das Präparat wurde in ein 10 ml fassendes Organdurchlaufbad in horizontaler Lage eingespannt. Die Temperatur der Badflüssigkeit wurde über einen Thermostaten konstant auf 37°C gehalten. Die Durchlaufgeschwindigkeit der Lösung wurde über einen Tropfenzähler reguliert (10 ml/4 min.).



VERSUCHSAUFBAU

Die Nährlösung wurde täglich frisch zubereitet und hat folgende Zusammensetzung:

NaCl	118.3 mM
KCl	4.7 mM
NaHCO ₃	25.0 mM
MgSO ₄	1.2 mM
KH ₂ PO ₄	1.2 mM
CaCl ₂	2.5 mM
Glucose	11.1 mM
EDTA	0.03 mM

Sie wurde ständig mit Carbogen durchperlt. Der CaCl₂-Zusatz erfolgte nach 15 minütiger Begasung der Lösung.

Die Kontraktionen der Präparate wurden isometrisch durch einen induktiven Zug- und Druckaufnehmer (Q 11/10, Hottinger Baldwin Meßtechnik GmbH) über einen Trägerfrequenz-Meßverstärker (KWS 3071, HBM) auf einen Tintenschreiber (Clevite Mark 220, Brush Instruments Division) bei einem Papiervorschub von 5 mm/min. aufgezeichnet.

Folgende Substanzen kamen zur Untersuchung:

- l-Adrenalin krist. (Merck, Darmstadt)
- l-Noradrenalin-bitartrat (Schuchardt, München)
- N-Isopropyl-di-noradrenalin-hydrochlorid (Schuchardt, München)
- Isoxsuprinlactat (Uterusrelaxans^R, Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte, Hannover)
- Oxytocin (Oxytocin-S^R, VEMIE Veterinär Chemie GmbH, Kempen/Ndrh.)
- Propranolol-Hydrochlorid (Rhein-Pharma Arzneimittel GmbH, Heidelberg)
- Phentolamin (Regitin^R, Ciba-Geigy, Wehr/Baden)

Adrenalin, Noradrenalin und Isoproterenol wurden in HCl moläquivalent gelöst und mit Aqua dest. zu einer Stammlösung von 10^{-2} g/ml verdünnt. Die Stammlösungen wurden portioniert bei -20°C gelagert. Die für jeden Versuch benötigten Verdünnungen wurden jeweils frisch mit der Nährlösung angesetzt.

Isoxsuprinlactat, Oxytocin und Phentolamin lagen als Injektionslösungen vor, Propranolol als Pulver, das der Nährlösung direkt zugesetzt werden kann.

Zu Beginn des Versuches wurde der Muskelstreifen zur Äquibration 30 Minuten lang ohne Spannung im Organbad belassen. Während der folgenden 30 Minuten wurde die Spannung langsam auf $1.5 \text{ g} \pm 0.2 \text{ g}$ angehoben. Die zu prüfenden Substanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen am Einlauf des Organbades mit einer Pipette tropfenweise der Flüssigkeit zugesetzt; Adrenalin, Noradrenalin und Isoproterenol in Konzentrationen von 10^{-11} bis 3×10^{-6} g/ml, Oxytocin in Konzentrationen von 10^{-12} bis 1 I.E./ml und Isoxsuprin in Konzentrationen von 10^{-9} bis 10^{-3} g/ml. Phentolamin und Propranolol wurden in einer Konzentration von 10^{-6} g/ml in der Nährflüssigkeit gelöst.

Die Zugaben der Substanzen erfolgten im Abstand von 5 Minuten. Sobald der Digitalanzeiger eine Veränderung der Spannung registrierte, wurde die Zugabe solange unterbrochen, bis der Ausgangswert wieder erreicht war.

Die Auswertung erfolgte durch Messen der maximalen Amplitudenhöhe der Kontraktion auf dem Registrier-

papier und Umrechnung dieser Werte in Gramm-Spannung nach einer Eichkurve. Die statistische Prüfung der Ergebnisse der einzelnen Präparate von Tieren im Oestrus, Dioestrus und während der Gravidität wurden miteinander mit dem t-Test verglichen.

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Nach der Äquilibrationszeit von 60 Minuten bei einer Spannung von $1.5 \text{ g} \pm 0.2 \text{ g}$ zeigten die Muskelstreifen aus der Arteria uterina weder von Rindern im Oestrus und Dioestrus, noch während der Gravidität Spontan-Kontraktionen.

4.1. ADRENALIN

Die Muskelstreifen entwickelten nach der Zugabe von 10^{-11} g bis $3 \times 10^{-9} \text{ g}$ Adrenalin/ml Badflüssigkeit keine Kontraktion; sie zeigten aber auch keine erkennbare Dilatation, obwohl am Digitalanzeiger ein Nachlassen der Spannung um ca. 0.05 g angezeigt wurde. Die ersten Kontraktionen erfolgten bei einer Adrenalin-Konzentration von 10^{-8} g/ml Organbad. Sie begannen ca. 90 - 120 sec. nach der Zugabe der Substanz und steigerten sich mit zunehmender Dosis in ihrer zeitlichen Dauer. Bei einer Adrenalin-Konzentration von $3 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ Badflüssigkeit reagierten alle untersuchten Präparate mit einer Kontraktion sowohl von den Tieren im Oestrus als auch im Dioestrus und während der Gravidität.

Bei allen Versuchen ließen sich unabhängig von Zyklusstand und Gravidität grundsätzlich zwei verschiedene Reaktionstypen unterscheiden. Der erste Typus zeigte bei niedrigen Adrenalin-Dosen eine lange dauernde Kontraktion mit relativ niedriger Amplitude, während sich der zweite Typus durch eine

deutlich stärkere Amplitude und eine wesentlich kürzere zeitliche Dauer auszeichnete.

Der alpha-Adrenozeptorenblocker Phentolamin hemmte, in einer Badkonzentration von 10^{-5} g/ml Badflüssigkeit, die durch Adrenalin induzierten Kontraktionen der Muskelstreifen. Der lokalanästhetische Effekt in dieser Konzentration war jedoch so stark, daß er auch nach zwei-stündigem Auswaschen noch bestand. Bei einer Phentolamin-Konzentration von 10^{-6} g/ml Badflüssigkeit kam die anästhetische Wirkung nicht mehr voll zum Tragen. Der blockierende Effekt wurde allerdings bei einer Adrenalin-Konzentration von 10^{-6} g/ml Badflüssigkeit in 3, und bei einer Adrenalin-Konzentration von 3×10^{-6} g/ml Badflüssigkeit in 11 von 33 untersuchten Fällen, die sich auf Oestrus, Dioestrus und Gravidität verteilten, durchbrochen. Die Amplituden waren gegenüber denen ohne Blocker in der Badflüssigkeit deutlich niedriger.

Der beta-Adrenozeptorenblocker Propranolol, gleichfalls in einer Badkonzentration von 10^{-6} g/ml Organbad, hatte keinen signifikanten Einfluß auf die stimulierende Wirkung des Adrenalins. In einzelnen Versuchen konnte teilweise eine leichte Linksverschiebung der Dosis-Wirkungskurve registriert werden. Unterschiede zwischen Tieren im Oestrus, Dioestrus und während der Gravidität konnten nicht festgestellt werden.

4.2. NORADRENALIN

Bei Zugaben von 10^{-11} g bis 3×10^{-9} g Noradrenalin/ml Badflüssigkeit entwickelten die Muskelstreifen keine Kontraktion. Ebenso wie nach Adrenalin erfolgten die ersten Kontraktionen bei einer Noradrenalin-Konzentration von 10^{-8} g/ml Badflüssigkeit, unabhängig von Zyklusstand und Gravidität. Die Muskelstreifen reagierten 90 - 120 sec. nach Zugabe der Substanz und steigerten sich parallel zur Dosis in ihrer zeitlichen Dauer. Es konnten die gleichen zwei Reaktionstypen unterschieden werden wie bei den Versuchen mit Adrenalin. Die Amplitudenhöhe unterschied sich nicht signifikant von den Kurven der Adrenalin-Versuche.

Phentolamin unterdrückte in einer Badkonzentration von 10^{-5} g/ml Badflüssigkeit alle Kontraktionen, führte aber ebenfalls zu lokalanästhetischen Nebenwirkungen. In der Dosierung von 10^{-6} g/ml Badflüssigkeit wurde der kontraktionshemmende Effekt des alpha-Adrenozeptorenblockers bei einer Noradrenalin-Konzentration von 3×10^{-6} g/ml Badflüssigkeit in 10 von 33 untersuchten Fällen nicht voll wirksam. Die Amplitudenhöhe der Kontraktionen war gegenüber denen der ohne Blocker gemessenen deutlich niedriger.

Der beta-Adrenozeptorenblocker Propranolol in einer Badkonzentration von 10^{-6} g/ml Badflüssigkeit führte zu keiner Verstärkung der Kontraktionen. In einzelnen Versuchen war jedoch eine leichte nicht signifikante Linksverschiebung der Dosis-Wirkungskurve zu beobachten.

Die Untersuchungen mit beiden Blockersubstanzen ergaben keinen Hinweis auf zyklus- oder graviditäts-

bedingte Unterschiede in der Reaktion der Muskelstreifen.

4.3. ISOPROTERENOL

Diese speziell mit beta-Adrenozeptoren reagierende Substanz zeigte bei Rindern in Oestrus, Dioestrus und während der Gravidität keinerlei Wirkung auf die Muskelstreifen der Arteria uterina. Die Grundspannung blieb bei allen zugefügten Konzentrationen (10^{-11} g bis 10^{-6} g/ml Badkonz.) konstant. In 5 Versuchen wurde der Muskelstreifen mit Adrenalin bzw. Noradrenalin, in einer Konzentration von 3×10^{-6} g/ml Badflüssigkeit, zur Kontraktion gebracht. Zehn Minuten nach Zugabe der alpha-Adrenozeptoren stimulierenden Substanz wurde Isoproterenol in steigender Konzentration hinzugefügt. Auch unter diesen Versuchsbedingungen konnte keine Dilatation registriert werden.

4.4. ISOXSUPRINLACTAT

Die Wirkung dieser Substanz wurde analog dem Isoproterenol untersucht. Auch hier zeigte sich in den verschiedenen Zyklusstadien und in der Gravidität keine Reaktion des Arterienmuskels.

4.5. OXYTOCIN

Oxytocin wurde in Konzentrationen von 10^{-12} I.E. bis 1 I.E./ml Badflüssigkeit den Muskelpräparaten zugegeben. In keiner Versuchsgruppe konnte eine Kontraktion oder eine Dilatation des Muskels der Arteria uterina festgestellt werden.

Tabelle 1: Kontraktionsleistung der A.uterina nach Adrenalingaben

ADRENALIN KONZ.	n	DIOESTRUS	n	OESTRUS	n	GRAVIDITÄT
10^{-8} g/ml	3	$0.413 \pm 0.038^*$	-	----	3	$0.463 \pm 0.313^*$
3×10^{-8} g/ml	6	0.638 ± 0.388	3	$0.229 \pm 0.096^*$	8	0.550 ± 0.438
10^{-7} g/ml	8	0.888 ± 0.375	3	0.459 ± 0.145	8	1.050 ± 1.125
3×10^{-7} g/ml	11	1.275 ± 0.450	3	1.338 ± 0.576	8	1.425 ± 0.888
10^{-5} g/ml	11	1.414 ± 0.525	3	1.604 ± 0.425	8	1.975 ± 1.413
3×10^{-6} g/ml	11	1.950 ± 0.788	3	1.875 ± 0.634	8	2.438 ± 1.575

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = durchschnittliche maximale Amplitudenhöhe in g $\pm$ Standardabweichung

Tabelle 2: Kontraktionsleistung der Uterina nach Noradrenergischen

NORADRENALIN KONZ.	n	DIOESTRUS	n	ÖESTRUS	n	GRAVIDITÄT
10^{-8} g/ml	3	$0.163 \pm 0.075^*$	-	----	2	0.313 ± 0.263
3×10^{-8} g/ml	4	0.638 ± 0.213	-	----	2	0.563 ± 0.438
10^{-7} g/ml	6	0.650 ± 0.363	-	----	7	0.713 ± 0.900
3×10^{-7} g/ml	10	1.238 ± 0.750	3	0.750 ± 0.471	7	1.625 ± 1.075
10^{-6} g/ml	10	1.813 ± 0.875	3	0.896 ± 0.469	7	2.163 ± 1.400
3×10^{-6} g/ml	10	2.275 ± 1.300	3	1.396 ± 0.343	7	2.600 ± 1.675

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = durchschnittliche maximale Amplitudenhöhe in g $\pm$ Standardabweichung

Tabelle 3: Kontraktionsleistung der A.uterina nach
 Adrenalingaben in Gegenwart von Propranolol
 (10^{-6} g/ml Nährlösung)

ADRENALIN KONZ.	n	DIOESTRUS	n	GRAVIDITÄT
10^{-8} g/ml	2	$0.163 \pm 0.050^*$	-	----
3×10^{-8} g/ml	4	0.438 ± 0.225	7	$0.513 \pm 0.363^*$
10^{-7} g/ml	8	0.788 ± 0.475	7	1.050 ± 0.900
3×10^{-7} g/ml	8	1.513 ± 1.025	7	2.238 ± 1.138
10^{-6} g/ml	8	2.425 ± 1.363	7	2.888 ± 1.488
3×10^{-6} g/ml	8	2.775 ± 1.338	7	3.650 ± 1.838

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = durchschnittliche maximale Amplitudenhöhe in
 g $\pm$ Standardabweichung

Tabelle 4: Kontraktionsleistung der A.uterina nach
Noradrenalingaben in Gegenwart von Propranolol
(10^{-6} g/ml Nährlösung)

NORADRENALIN KONZ.	n	DIOESTERUS	n	GRAVIDITÄT
3×10^{-8} g/ml	2	$0.600 \pm 0.138^*$	5	$0.425 \pm 0.188^*$
10^{-7} g/ml	6	0.475 ± 0.325	6	0.563 ± 0.438
3×10^{-7} g/ml	7	1.138 ± 0.663	7	1.450 ± 0.875
10^{-6} g/ml	8	2.000 ± 1.238	7	2.138 ± 1.138
3×10^{-6} g/ml	8	3.400 ± 2.275	7	2.225 ± 1.425

n = Anzahl der durchgeführten Versuche

* = durchschnittliche maximale Amplitudenhöhe in g $\pm$
Standardabweichung

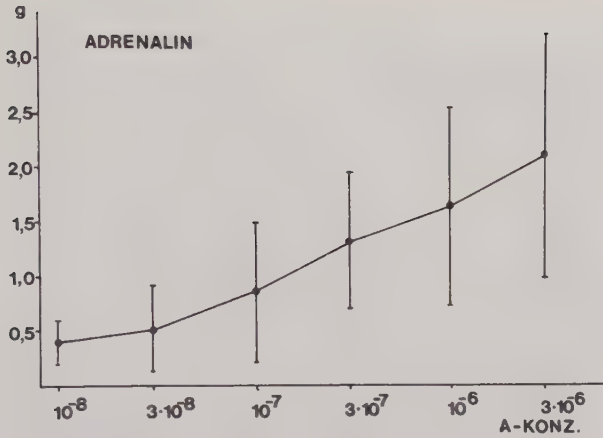


Abb.1: Die Wirkung von Adrenalin auf die Arteria uterina des Rindes

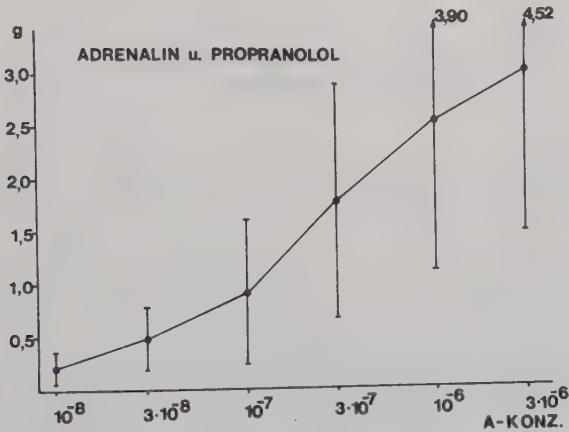


Abb.2: Die Wirkung von Adrenalin unter Propranolol-Einfluß (10^{-6} g/ml Badfl.) auf die Arteria uterina des Rindes

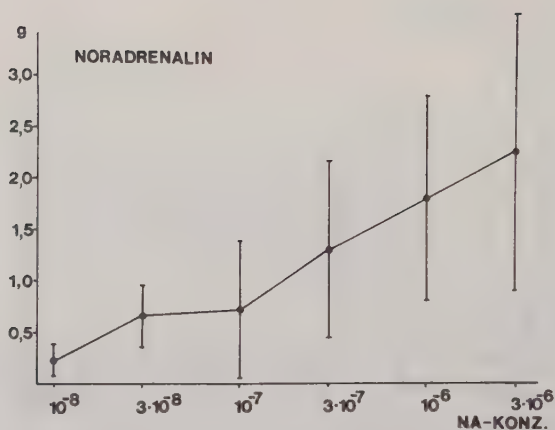


Abb.3: Die Wirkung von Noradrenalin auf die Arteria uterina des Rindes

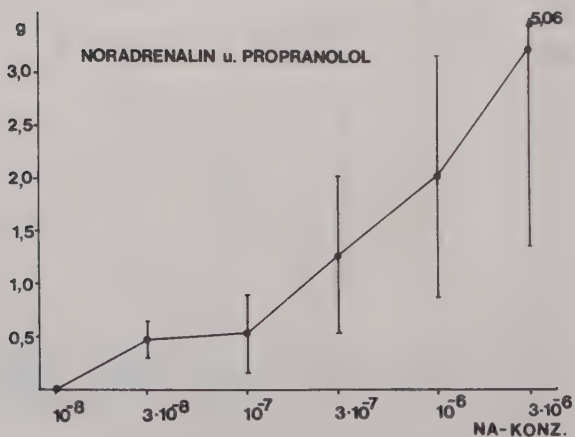


Abb.4: Die Wirkung von Noradrenalin unter Propranolol-Einfluß (10^{-6} g/ml Badfl.) auf die Arteria uterina des Rindes

5. DISKUSSION

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die glatten Muskelzellen der Arteria uterina des Rindes Adrenozeptoren enthalten. Bei den Versuchen zeigte sich, daß die Anzahl an Graviditäten die Kontraktionsfähigkeit der Arterien beeinflusst. Gefäße von Jungrindern konnten nicht in die Untersuchungen einbezogen werden, da vor der ersten Gravidität die in Frage kommenden Gefäße so dünnwandig sind, daß eine Trennung von Adventitia und Media nicht möglich war. Bei älteren Kühen mit mehr als sechs Graviditäten war der Umbau der Arteria uterina von einem Gefäß vom muskulären Typ zu einem vom elastischen Typ so weit fortgeschritten, daß die Muscularis als solche nicht mehr darstellbar war.

In der geschilderten Versuchsanordnung traten an der Arteria uterina nach der Äquilibrationszeit keine Spontankontraktionen, wie sie in anderen Arterien auf Dehnungsreize hin eintreten, auf (BÜRGI, 1944, 1945; WACHHOLDER, 1921; SPARKS, 1964; JOHANSSON und BOHR, 1966).

VAUGHAN WILLIAMS (1954) berichtete, daß die Muscularis von Mesenterialarterien des Rindes nach Verbringen in TYRODE-Lösung bei einer Temperatur von 4°C über mehrere Tage die Entwicklung von spontanen Kontraktionen begünstigt. In den eigenen Untersuchungen wurden bis ca. 72 Stunden nach der Gewebeentnahme aus dem Tierkörper Versuche durchgeführt. Aber auch dann zeigten sich bei den Muskelstreifen keine Spontankontraktionen.

Adrenalin stimulierte in allen Versuchen die Streifen aus der Arteria uterina zu lang anhaltenden Kontraktionen. Die Schwellendosis für die stimulatorische Wirkung lag in allen untersuchten Fortpflanzungsstadien im Bereich von 10^{-8} g/ml bis 3×10^{-7} g Adrenalin/ml Nährlösung. Ein Einfluß auf die Kontraktionsfähigkeit durch die Sexualhormone konnte nicht festgestellt werden. Die in der Literatur beschriebene Vasodilatation bei niedrigen Adrenalinkonzentrationen konnte in keinem Fall beobachtet werden (FURCHGOTT, 1955; INNES und NICKERSON, 1975).

Um festzustellen, ob in den glatten Muskelzellen der Arteria uterina wie in anderen Arterien alpha- und beta-Adrenozeptoren vorkommen, wurden spezifische Blockersubstanzen der Nährlösung zugegeben. Nach Blockade der alpha-Adrenozeptoren mit Phentolamin (10^{-6} g/ml) kam es auch bei den hohen Adrenalinzugaben (10^{-6} g/ml) zu keiner Kontraktion. Anzeichen einer Adrenalin-Umkehr, wie sie in den Gefäßen des Splanchnikus-Gebietes beobachtet wurde, trat bei den Streifen der Arteria uterina nicht auf. Nach Blockade der beta-Adrenozeptoren mit Propranolol (10^{-6} g/ml) kam es zu keiner Verstärkung der Kontraktionsleistung der Muskelstreifen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß Adrenalin an den glatten Muskelzellen der Arteria uterina unabhängig von Zyklus und Gravidität nur mit alpha-Adrenozeptoren reagiert. Auch die Untersuchungen mit Isoproterenol und Isoxsuprinlactat erbrachten keinen Hinweis auf die Existenz von beta-Adrenozeptoren. Allem Anschein nach sind in der Gefäßwand der Arteria uterina keine beta-Adrenozeptoren vorhanden.

Während Adrenalin vorwiegend über das Blut an die Gefäßmuskulatur gelangt, wird Noradrenalin als Neurotransmitter von den postganglionären Neuronen des Sympathikus ausgeschieden. Noradrenalin reagiert an glatten Muskelzellen vorzugsweise mit alpha-Adrenozeptoren. In den eigenen Versuchen konnte gezeigt werden, daß auch am Muskel der Arteria uterina des Rindes, und zwar in allen untersuchten Phasen, Oestrus-Dioestrus-Gravidität, Noradrenalin mit den alpha-Adrenozeptoren reagiert. Adrenalin gilt allgemein als der stärkere Vasokonstriktor. Nach den Noradrenalin-Zugaben zeigten die Streifen der Arteria uterina die gleichen Kontraktionsleistungen wie nach Adrenalin. Nach Blockade der alpha-Adrenozeptoren war Noradrenalin wirkungslos. Die Blockade der beta-Adrenozeptoren führte zu keiner Verstärkung der Kontraktionsleistung.

Die Untersuchungen mit Oxytocin sollten klären, ob dieses Hormon eine Wirkung an der Arteria uterina entfaltet. Oxytocin wirkt normalerweise vasodilatatorisch, kann aber unter dem Einfluß von Oestrogenen und nach Sympathektomie vasokonstriktorisch wirken (SOMLYO, WOO und SOMLYO, 1965). An der Arteria uterina des Rindes zeigte Oxytocin weder einen konstriktorischen noch einen dilatorischen Effekt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Adrenalin und Noradrenalin am Muskel der Arteria uterina des Rindes in Oestrus, Dioestrus und in der Gravidität mit großer Wahrscheinlichkeit nur über alpha-Adrenozeptoren wirksam werden. Die konstriktorische Wirkung beider Substanzen ist gleich groß. Ein Hinweis auf das Vorkommen von beta-Adrenozeptoren in

der Muskularis der Arteria uterina konnte nicht erbracht werden. Die Ergebnisse lassen daher vermuten, daß sowohl Impulse des sympathischen Nervensystems als auch erhöhte Adrenalin-Konzentration im Blut an der Arteria uterina des Rindes unabhängig von Zyklus- und Graviditätsstadium nur eine Vasokonstriktion auslösen können.

Die Gabe von sympathomimetisch wirkenden Drogen führt nach den in vitro-Ergebnissen in der Arteria uterina zu einer Drosselung des Blutdurchflusses. Oxytocin hingegen entfaltet selbst in hohen Dosen keine Wirkung an den glatten Muskelzellen der Arteria uterina.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die in vitro-Untersuchungen an der Arteria uterina des Rindes zeigen, daß die glatte Muskulatur dieses Gefäßes nur alpha-Adrenozeptoren enthält.
2. Die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin lösen an der Arteria uterina des Rindes dosisabhängig in allen untersuchten Phasen (Oestrus, Dioestrus und Gravidität) Kontraktionen aus. Eine Vasodilatation kann auch bei niedrigen Adrenalin-Dosen nicht beobachtet werden.
3. Der alpha-Adrenozeptorenblocker Phentolamin (10^{-6} g/ml Badflüssigkeit) hemmt die konstriktorische Wirkung der Catecholamine.
4. Der beta-Adrenozeptorenblocker Propranolol (10^{-6} g/ml Badflüssigkeit) führt zu keiner Veränderung der Reaktion der Muskelzellen auf die Catecholamine.
5. Die beta-Adrenozeptoren stimulierenden Substanzen Isoproterenol und Isoxsuprinlactat führten am Muskel der Arteria uterina zu keinen Dilatationen.
6. Oxytocin zeigt weder einen vasodilatatorischen noch einen vasokonstriktorischen Effekt.

SUMMARY

1. Smooth muscle cells of the main branch of the uterine artery of cattle only contain alpha-adrenoceptors.
2. Catecholamines, adrenaline and noradrenaline cause dose-dependent contractions in all of the investigated phases (estrous, diestrous and pregnancy). Vasodilatation can not be recognized with low adrenaline concentrations.
3. Phentolamine (10^{-6} g/ml organ bath) abolishes the constricting effect of catecholamines.
4. Propranolol (10^{-6} g/ml organ bath) does not change the reactions of vascular smooth muscle cells to catecholamines.
5. The beta-adrenoceptor stimulating drugs isoprote-renol and isoxsuprine do not cause any vasodilatation in the smooth muscle of the uterine artery.
6. Oxytocine has not at all an effect on the smooth muscle cells of the uterine artery.

7. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

ABBOUT, F.M. (1968): Vascular responses to noradrenaline, angiotensine, vasopressine and serotoninine.
Fed.Proc. 27, 1391 - 1395

ABBOUT, F.M. und J.W. ECKSTEIN (1968): Vascular responses after alpha adrenergic receptor blockade.
II.Responses.J.Clin.Invest. 47, 10 - 19

AHLQUIST, R.P. (1948): A study of the adrenotropic receptors.
Amer.J.Physiol. 153, 586 - 600

AHLQUIST, R.P. (1966): The adrenergic receptor.
J.Pharm.Sci. 55, 359 - 367

AHLQUIST, R.P., J.P. TAYLOR, C.W.Jr. RAWSON und V.L. SYDOW (1954): Comparative effects of epinephrine and levarterenol in the intact anesthetized dog.
J.Pharm.Exp.Ther. 110, 352 - 360

ALBERT, E.N. und B.R. BHUSSRY (1967): The effects of multiple pregnancies and age on the elastic tissue of uterine arteries in the guinea pig.
Amer.J.Anat. 121, 259 - 270

ALVAREZ-MORUJO, A. (1966): The arterial segment.
Acta.anat. 64, 107 - 116

- ARIENS, E.J. (1967): Wirkung und Wirkungsmechanismus von Katecholaminen und ihren Metaboliten.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmakol.exp. Path. 257, 118 - 141
- AVAKIAN, O.V. und J.S. GILLESPIE (1967): Uptake of noradrenaline by adrenergic nerves, smooth muscle and connective tissue in isolated perfused arteries and its correlation with the vasoconstrictor response.
Br.J.Pharmac.Chemother. 32, 168 - 184
- BAYLISS, W.M. (1902): On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure.
J.Physiol. 28, 220 - 231
- BIERRING, F. und T. KOBAYASI (1963): Electron microscopy of the normal rabbit aorta.
Acta Path.Microbiol.Scand. 57, 154 - 168
- BLASCHKO, H. (1939): The specific action of L-dopa decarboxylase.
J.Physiol. (London) 96, 50P - 51P
- BLOTEVOGEL, W. (1927): Zyklische Veränderungen im Ganglion cervicale uteri der Maus.
Anat.Anz. 63, 199
- BOZLER, E. (1948): Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles.
Experientia, 4, 213 - 218

- BRICK, I., K.J. HUTCHINSON und I.C. RODDIE (1967 a):
The vasodilator properties of noradrenaline
in the human forearm.
Br.J.Pharmac.Chemother. 30, 561 - 567
- BRICK, I., K.J. HUTCHINSON und I.C. RODDIE (1967 b):
A comparison of the effects of circulating
noradrenaline and vasoconstrictor nerve
stimulation on forearm blood vessels.
J.Physiol. 189, 27 - 28P
- BROWN, G.L. (1965): The release and fate of the
transmitter liberated by adrenergic nerves.
Proc.R.Soc.B. 162, 1 - 19
- BRUN, G.C. (1947): Mechanism of the vasoconstrictor
action of ephedrine. I.Arterial contraction
before and after local anaesthesia.
Acta Pharmacol. (Kbh.) 3, 225 - 238
- BUCK, R.C. (1963): Histogenesis and morphology of
arterial tissue. In: Tissue Elasticity
Ed.Remington, J.W. Amer.Physiol.Soc.
Washington, D.C. pp. 73 - 93
- BÜRGI, S. (1944): Zur Physiologie und Pharmakologie
der überlebenden Arterie.
Helv.Physiol.Acta 2, 345 - 365
- BÜRGI, S. (1945): Förderung, Hemmung und Desorgani-
sation der arteriellen Eigenrhythmen.
Helv.Physiol.et Pharmacol.Acta 3, 215 - 229

- CLIFF, W.J. (1967): The aortic tunica media in growing rats studied with the electronmicroscope.
Lab.Invest. 17, 599 - 615
- DAHLSTRÖM, A. und K. FUXE (1965): The adrenergic innervation of the nasal mucosa of certain mammals.
Acta oto-laryng.(Stockholm) 59, 65 - 72
- DALE, H. (1906): On some physiological actions of ergots.
J.Physiol.(London) 34, 163 - 206
- DE LA LANDE, I.S., D. FREEWIN und J.G. WATERSON (1967):
The influence of sympathetic innervation on vascular sensitivity to noradrenaline.
Br.J.Pharmac.Chemother.31, 82 - 93
- DEVINE, C.E. (1966): Neuromuscular relationship in rat intestinal and mesenteric blood vessels.
Proc.Univ.Otago.Med.Sch. 44, 9 - 11
- DEWEY, M.M. und BARR, L. (1962): Intercellular connection between smooth muscle cells: The nexus.
Science 137, 670 - 672
- DUCRET, S. (1931): Rhythmische Tonusschwankungen und Adrenalinerregbarkeit der Mesenterialgefäße.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 227, 753 - 758
- EHINGER, B., B. FALCK und B. SPORRONG (1966): Adrenergic fibres to the heart and to peripheral vessels.
Biblphie.Anat. 8, 35 - 45

- EULER, U.S.VON (1946): A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relation to adrenaline and noradrenaline.
Acta Physiol.Scand. 12, 73 - 97
- FALCK, B. (1962): Observations on the possibilities of the cellular localisation of monoamines by a fluorescence method.
Acta Physiol.Scand. 56, Suppl. 197, 1 - 25
- FALCK, B., N. HILLARP, G. THIEME und A. TORP (1962): Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde.
J.Histochem.Cytochem. 10, 348 - 354
- FALCK, B., G.I. MEHEDLISHVILI und C. OWMAN (1965): Histochemical demonstration of adrenergic nerves in cortex-pia of rabbit.
Acta Pharmacol. (Kbh.) 23, 133 - 142
- FAWCETT, D.W. (1959): The fine structure of capillaries, arterioles and small arteries.
In: The Microcirculation Eds.Reynolds, S.R.M. und B.W. Zweifach, pp. 1 - 27. Urbana: University of Illinois Press.
- FERRY, C.B. (1967): The autonomic nervous system.
Ann.Rev.Pharmacol. 7, 185 - 202
- FOLKOW, B., J. FROST und B. UVNÄS (1949): Action of acetylcholine, adrenaline and noradrenaline on the coronary blood flow of the dog.
Acta Physiol.Scand. 17, 201 - 205

- FOLKOW, B. (1964 a): Autoregulation in muscle and skin.
Circ.Res. 14, Suppl. 1, 19 - 29
- FOLKOW, B. (1964 b): Description of the myogenic hypothesis.
Circ.Res. 15, Suppl. 1, 279 - 285
- FRANKENHÄUSER, F. (1867): Die Nerven der Gebärmutter und ihre Endigung in der glatten Muskulatur.
Mauke, Jena 1 - 82
- FURCHGOTT, R.F. (1955): The pharmacology of vascular smooth muscle.
Pharmac.Rev. 7, 183 - 265
- FURCHGOTT, R.F. (1967): The pharmacological differentiation of the adrenergic receptors.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 139, 553 - 570
- FUXE, K. und G. SEDVALL (1964): Histochemical and biochemical observations on the effect of reserpine on noradrenaline storage in vasoconstrictor nerves.
Acta Physiol.Scand. 61, 121 - 129
- FUXE, K. und G. SEDVALL (1965): The distribution of adrenergic nerve fibres to the blood vessels in skeletal muscle.
Acta.Physiol.Scand. 64, 75 - 86

- GILLESPIE, J.S. und T.C. MUIR (1970): Species and tissue variation in extraneuronal and neuronal accumulation of noraðrenaline. J.Physiol. (London) 206, 591 - 604
- GILLESPIE, J.S. und R.M. RAE (1972): Constrictor and compliance responses of some arteries to nerve or drug stimulation. J.Physiol. (London) 223, 109 - 130
- GLICK, G., S.E. EPSTEIN, A.S. WECHSLER und E. BRAUNWALD (1967): Physiological differences between the effects of neuronally released and blood borne norepinephrine on beta adrenergic receptors in the arterial bed of the dog. Circ.Res. 21, 217 - 227
- GRIFFIN, P.P., H.D. GREEN, P.L. YOUNG and H.D. JOHNSON (1954): Effects of acute and chronic denervation of the hind leg of the dog on the blood flow responses in the vascular beds of the skin and muscle to adrenergic drugs and to adrenergic blockade. J.Pharm.Exp.Ther. 110, 93 - 105
- GOLLER, H. (1963): Kerngebiete der Rinderrückenmarks. Zbl.Vet.-Med., Reihe A 10, 51 - 63
- GRAU, H. und P. WALTER (1967): Grundriß der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere. Verlag Paul Parey, Berlin

- HOGAN, M.J. und L. FEENEY (1963 a): The ultra-structure of the retinal blood vessels.
I. The large vessels.
J.Ultrastruct.Res. 2, 10 - 28
- HOGAN, M.J. und L. FEENEY (1963 b): The ultra-structure of the retinal blood vessels.
II. The small vessels.
J.Ultrastruct.Res. 2, 29 - 46
- INNES, I.R. und M. NICKERSON (1975): Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines.
Chapter 24, In: The Pharmacological basis of therapeutics 5th ed. Eds. Goodman, L.S. and Gilman, A. New York 1975
- IVERSEN, L.L. (1967): The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves.
Cambridge: University Press
- JOHANSSON, B. und D.F. BOHR (1966): Rhythmic activity in smooth muscle from small subcutaneous arteries.
Amer.J.Physiol. 210, 801 - 806
- JOHNSON, H.D., H.D. GREEN und J.T. LANIER (1953): Comparison of adrenergic blocking action of ilidar (RO-2754), regitine (C-7337) and priscoline in the innervated saphenous arterial bed (skin exclusive of muscle) and femoral arterial bed (muscle exclusive of skin) of the anesthetized dog.
J.Pharm.Exp.Ther. 108, 144 - 156

- KOPIN, I.J. (1964): Storage and metabolism of catecholamines: The role of monoamine oxidase. Pharmac.Rev. 16, 179 - 191
- LAUENER, J. (1959): Über die Verwendung des Syntocinon (SANDOZ) zum Austreiben der Restmilch beim Rind und seine weiteren Anwendungsmöglichkeiten.
Zbl.f.Vet.Med. VI, 832
- LEVIN, J.A. (1974): The uptake and metabolism of 3H-l- and 3H-dl-norepinephrine by intact rabbit aorta and by isolated adventitia and media.
J.Pharm.Exp.Ther. 190, 210 - 226
- LEVITT, M., S. SPECTOR, A. SJOERDSMA und UDENFRIEND, S. (1965): Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea pig heart.
J.Pharm.Exp.Ther. 184, 1 - 8
- LUCCHESI, B.R., L.S. WHITSITT und J.L. STICKNEY (1967): Antiarrhythmic effects of beta adrenergic blocking agents.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 139, 940 - 948
- MAXIMOW, A.A. und W. BLOOM (1957): Textbook of Histology ed. 7, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 534 - 539
- MEYER, W.W. (1958): Die Lebenswandlungen der Struktur von Arterien und Venen.
Verh.Deut.Ges.Kreislaufforsch. 24, 15 - 40

- MONNIER, M. (1943): Erregungsleitung in der Arterienwand.
Helv.Physiol.Pharmac.Acta 1, 249 - 264
- MONNIER, M. (1944 a): Reizbildung in der Arterienwand.
Helv.Physiol.Pharmac.Acta 2, 279 - 303
- MONNIER, M. (1944 b): Die funktionellen Potenzen der isolierten Arterie (Erregbarkeit, Reizbildung, Erregungsleitung, autonome Anpassung)
Helv.Physiol.Pharmac.Acta 2, 533 - 539
- MURNAGHAN, M.F. und I.M. MAZURKIEWITZ (1963): Some pharmacological properties of 4-methyltropolone.
Rev.Canad.Biol. 22, 99 - 102
- NORBERG, K.A. (1967): Transmitter histochemistry of the sympathetic adrenergic nervous system.
Brain Res. 5, 125 - 170
- NORBERG, K.A. und B. HAMBERGER (1964): The sympathetic adrenergic neuron. Some characteristics revealed by histochemical studies on the intraneuronal distribution of the transmitter.
Acta Physiol.Scand. 63, Suppl. 238, 1 - 42
- PATEL, D.J. und A. C. BURTON (1957): Active constriction of small pulmonary arteries in rabbit.
Circ.Res. 5, 620 - 628

- PEASE, D.C. und W.J. PAULE (1960): Electron microscopy of elastic arteries; the thoracic aorta of the rat.
J.Ultrastruct.Res. 3, 469 - 483
- PETERSON, H. (1936): Die elektrischen Erscheinungen an Arterienstreifen von Warmblütern.
Z.Biol. 97, 393 - 398
- POWELL, C.E. und I.H. SLATER (1958): Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol.
J.Pharm.Exp.Ther. 122, 480 - 488
- REALE, E. und H. RUSKA, H. (1965): Die Feinstruktur der Gefäßwände.
Angiologica 2, 314 - 366
- REYNOLDS, S.R.M. (1965): Physiology of the uterus.
2nd.ed. Hafner, New York
- RHODIN, J.A.G. (1962): Fine structure of vascular walls in mammals, with special reference to smooth muscle component.
Physiol.Rev. 42, Suppl. 5, 48 - 81
- RHODIN, J.A.G. (1967): The ultrastructure of mammalian arterioles and precapillary sphincters.
J.Ultrastruct.Res. 18, 181 - 223
- ROSENBLUM, W.I. (1965): Cerebral microcirculation: a review emphasizing the interrelationship of local blood flow and neuronal function.
Angiology 16, 485 - 502

- RÜSSE, M.W. und J. MARSHALL (1970): Uterine response to adrenergic nerve stimulation in the guinea pig.
Biology of Reproduction 3, 13 - 22
- RYAN, M.J., K.E. CLARK und M.J. BRODY (1974): Neurogenic and mechanical control of canine uterine vascular resistance.
Amer.J.Physiol. 227, 547 - 555
- SAMARASHINGE, D. D. (1965): The innervation of the cerebral arteries in the rat: an electron-microscope study.
J.Anat. 99, 815 - 828
- SELLER, H., P. LANGHORST, T. POLSTER und H.P. KOEPCHEN (1967): Zeitliche Eigenschaften der Vasomotorik.
II. Erscheinungsformen und Entstehung spontaner und nervös induzierter Gefäßrhythmen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 296, 110 - 132
- SIMPSON, F.O. und C.E. DEVINE (1966): The fine structure of autonomic neuromuscular contacts in arterioles of sheep renal cortex.
J.Anat. 100, 127 - 137
- SJÖBERG, N.O. (1967): The adrenergic transmitter of the female reproductive tract: distribution and functional changes.
Acta Physiol.Scand.Suppl. 305, 5 - 26
- SMITH, D.J. (1950): Reactions of isolated surviving coronary artery to epinephrine, acetylcholine and histamine.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 73, 449 - 452

- SOMLYO, A.P. und A.V. SOMLYO (1970): Vascular smooth muscle.
II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels.
Pharm.Rev. 22, 249 - 353
- SOMLYO, A.V., C.Y. WOO und A.P. SOMLYO (1965): Responses of nerve-free vessels to vasoactive amines and polypeptides.
Amer.J.Physiol. 208, 748 - 753
- SPARKS, H.V.Jr. (1964): Effect of quick stretch on isolated vascular smooth muscle.
Circ.Res. 15, Suppl. 1, 254 - 260
- THAEMERT, J.C. (1963): The ultrastructure and disposition of vesiculated nerve processes in smooth muscle.
J.Cell.Biol. 16, 361 - 377
- VAUGHAN WILLIAMS, E.M. (1954): The mode of action of drugs upon intestinal motility.
Pharm.Rev. 6, 159 - 190
- VERITY, M.A. und J.A. BEVAN (1966): A morphopharmacologic study of vascular smooth muscle innervation.
Biblphie.anat. 8, 60 - 65
- VOLLMERHAUS, B. (1964): Gefäßarchitektonische Untersuchungen am Geschlechtsapparat des weiblichen Hausrindes.
Habilitationsschrift an der Justus-Liebig-Universität zu Gießen.

- WACHHOLDER, K. (1921): Haben die rhythmischen Spontankontraktionen der Gefäße einen nachweisbaren Einfluß auf den Blutstrom?
Pflügers Arch.ges.Physiol. 190, 222 - 229
- WATERSON, J.G. und D.E. SMALE (1967): Location of noradrenergic structures in the central artery of the rabbit ear.
Aust.J.Exp.Biol.Med.Sci. 45, 301 - 308
- WIEDEMAN, M.P. (1963): Patterns of the arteriovenous pathways. In HANDBOOK OF PHYSIOLOGY. Section 2: Circulation II. p.27
Ed.Hamilton, W.F. und P.Daw, Washington: Amer.Physiol.Soc.
- WYLIE, D.W., S. ARCHER und A. ARNOLD (1960): Augmentation of pharmacological properties of catecholamines by o-methyl-transferase inhibitors.
J.Pharm.Exp.Ther. 130, 239 - 244
- ZELANDER, T., R. EKHOLM und Y. EDLUND (1962): The ultrastructural organisation of the rat exocrine pancreas. III. Intralobular vessels and nerves.
J.Ultrastruct.Res. 7, 84 - 101

Für die Überlassung des Themas und
die jederzeit gewährte Unterstützung
möchte ich Herrn Professor Dr.M.W.Rüsse
recht herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 6. August 1949 wurde ich, Ursula Schmidt, geborene März, als Tochter des Dr.med. Albert März und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Beck, in Bopfingen/Wttbg. geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Grundschule in Bopfingen und wechselte dann in das dortige Gymnasium über. Im Juni 1969 legte ich am Theodor-Heuss-Gymnasium in Nördlingen das Abitur ab.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Freien Universität in Berlin das Studium der Tiermedizin. Zum Sommersemester 1970 wechselte ich nach München über. Im Oktober 1971 heiratete ich Herrn Werner Schmidt, Eisolzried/Obb.

Im Oktober 1974 bestand ich das Staatsexamen und erhielt im Dezember 1974 die Bestallung als Tierarzt.

Seit November 1974 habe ich mich mit der Dissertationsarbeit beschäftigt.

